

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 05139955
PUBLICATION DATE : 08-06-93

APPLICATION DATE : 21-11-91
APPLICATION NUMBER : 03354202

APPLICANT : LION CORP;

INVENTOR : KOJIMA NOBUO;

INT.CL. : A61K 9/08 A61K 31/19 A61K 31/195 A61K 31/705 A61K 47/18

TITLE : STABLE INSTILLATION

ABSTRACT : PURPOSE: To obtain an instillation excellent in long-term storage stability and appearance causing no precipitation by formulating a glycyrrhizic acid salt with each specified amount of ϵ -aminocaproic acid and liposoluble substance.

CONSTITUTION: The objective instillation can be obtained by formulating (A) (1) pref. 0.05-0.5wt.% of an ester-based nonionic surfactant like water-soluble polyoxyethylene hardened castor oil and (2) pref. 0.01-5.0wt.% of glycyrrhizic acid salt like dipotassium glycyrrhizate with (B) 5-100 pts.wt., based on 100 pts.wt. of the salt, of ϵ -aminocaproic acid and (C) 0.3-5 pts.wt., based on 100 pts.wt. of the salt, of a liposoluble substance like dibutylhydroxytoluene or vitamin A.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-139955

(43)公開日 平成5年(1993)6月8日

(51)Int.Cl. ^a	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
A61K 9/08		V 7329-4C		
31/19		8413-4C		
31/195		8413-4C		
31/705	ABL	8314-4C		
47/18	J	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1(全5頁)

(21)出願番号	特願平3-354202	(71)出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22)出願日	平成3年(1991)11月21日	(72)発明者	小出 操 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(72)発明者	小島 信雄 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内

(54)【発明の名称】 安定な点眼剤

(57)【要約】

【構成】 エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸塩類を含有する点眼剤において、 ϵ -アミノカプロン酸をグリチルリチン酸塩類に対し、5～100重量比及び、脂溶性物質をグリチルリチン酸塩類に対し、0.3～5重量比配合した安定な点眼剤。

【効果】 界面活性剤の加水分解を抑制し、長期にわたって外観を安定とすることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸塩類を含有する点眼剤において、 ε -アミノカブロン酸をグリチルリチン酸塩類に対し、5～100重量比及び、脂溶性物質をグリチルリチン酸塩類に対し、0.3～5重量比配合したことを特徴とする安定な点眼剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、エステル系非イオン界面活性剤及びグリチルリチン酸塩類を含有する点眼剤を長期にわたって沈澱を生じることなく安定化する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】グリチルレチンと2分子のグルクロン酸との抱合体で、甘草の主成分であるグリチルリチンは抗炎症作用は有するが、抗肉芽作用はない。又その塩類、例えばグリチルリチン酸二カリウム等は、水によく溶解、少量でも抗炎症作用を有し、点眼してもほとんど刺激が無いので点眼薬としてよく用いられる。更に、グリチルリチン酸塩類は、酸性水溶液中でゲル構造を形成し易いなどの理由から、エステル系非イオン界面活性剤としばしば併用される。しかし、両者を同時に配合すると、主上記界面活性剤が加水分解することにより沈澱を生じるなど、外観を長期にわたり安定に保つことは困難であった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、エステル系非イオン界面活性剤及びグリチルリチン酸塩類を配合した点眼剤におけるエステル系非イオン界面活性剤の分解を抑制し、外観安定性を向上させることを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の安定な点眼剤は、エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸塩類を含有する点眼剤において、 ε -アミノカブロン酸をグリチルリチン酸塩類に対し、5～100重量比及び、脂溶性物質をグリチルリチン酸塩類に対し、0.3～5重量比配合したことを特徴とする。

【0005】

【発明の実施態様】本発明のエステル系非イオン界面活

* 性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン(p=60)硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレン(p=20)ソルビタンモノオレエート、ポリエチレングリコール(p=10)モノステアレートがある。なお、pはエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。通常組成物中に0.05～0.5重量%配合することができる。

【0006】グリチルリチン酸塩類としては、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムなどが挙げられ、例えば医薬品、医薬部外品、化粧品等に汎用されるものでよく、具体的には丸善製薬株式会社製グリチルリチン酸ジカリウム等が例示できる。通常組成物中に0.01～5.0重量%配合することができる。

【0007】 ε -アミノカブロン酸としては、通常医薬等で汎用されるものでよく、具体的には協和醗酵工業株式会社製、医薬用イブシロンアミノカブロン酸等を挙げることができる。

【0008】脂溶性物質としては、ジブチルヒドロキソトルエン(BHT)、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、トコフェロール類、長鎖脂肪酸類、ビタミンA類、高級アルコール類、パラフィン類等が挙げられ、これらの1種または2種以上が用いられる。トコフェロール類としては、トコフェロール、酢酸トコフェロール、コハク酸トコフェロール等が挙げることができる。また長鎖脂肪酸類としては、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸等が挙げることができる。さらにビタミンA類としては、ビタミンA、ビタミンAアセテート、ビタミンAパルミテート、ビタミンA油等が挙げることができる。高級アルコール類としては、セチルアルコール、ステアリルアルコール等を挙げることができる。パラフィン類としては、流動パラフィンを挙げることができる。これら、 ε -アミノカブロン酸及び脂溶性物質のグリチルリチン酸塩類に対する配合比は、各々以下の表1の通りである。

【0009】

【表1】

好適な添加配合比 好ましい添加配合比

(イ) ε -アミノカブロン酸 5～100重量比 10～50重量比

(ロ) 脂溶性物質 0.3～5重量比 0.5～3重量比

【0010】また、本発明の安定な点眼剤には、必要に応じて、水溶性ビタミン類、マレイン酸クロロフェニラミン、塩酸テトラヒドロゾリン、アラントイン、塩化リ

ゾチーム、塩酸ナファゾリンなどの薬剤；グルコン酸クロロヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、クロロブタノールなどの防腐剤；プロピレングリコー

ル、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの等張化剤、クエン酸、グルタミン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、氷酢酸などの緩衝剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ハイドロキシエチルセルロース、ハイドロキシプロピルセルロースなどの高分子添加剤等を配合することもできる。

【0011】本発明の安定な点眼剤の調製方法は特に問われないが、例えば、BHTなどの脂溶性物質をポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタンモノ高級脂肪酸エステルなどのエステル系非イオン界面活性剤により水に可溶化する。ついで、グリチルリチン酸二カリウムなどのグリチルリチン酸塩類及びε-アミノカブロン酸を加えて水に溶解し、緩衝剤を加えてpHを調整することにより、外観の安定な点眼剤を得ることができる。本発明の点眼剤のpHは通常4.5~8.5の範囲にあることが好ましく、より好ましくは5.0~7.5である。点眼剤のpHが極端に上記範囲を外れると、沈澱を生じるなど外観が著しく悪化する。

【0012】

【発明の効果】本発明によれば、エステル系非イオン界面活性剤及びグリチルリチン酸塩類を配合した点眼剤にイブシロンアミノカブロン酸及び脂溶性物質を併用して添加することにより、界面活性剤の加水分解を抑制し、長期にわたって外観を安定とすることができる。以下、実施例1~6及び比較例1~6に記載した加速試験における界面活性剤の分解率は、その分解生成物である脂肪酸類、例えばポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエートではオレイン酸、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油では12-ヒドロキシステアリン酸等の含量を高速クロマトグラフ法を用いて定量し算出した。

【0013】

【実施例】

実施例1

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3g、酢酸d-α-トコフェロール0.5gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、塩化ベンゼトニウム0.1g、コンドロイチン硫酸ナトリウム5g、グリチルリチン酸二カリウム1g、ε-アミノカブロン酸30g、クロロブタノール3g、1-メントール0.3g、プロピレングリコール5g、アラントイン1g、バンテノール0.2gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.8)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6カ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は約1%で、外観は沈澱を生じることなく安定であった。

【0014】比較例1

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)4g、ビタミンAパルミテ

ト(170万単位)0.3gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム10g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム1.0g、10%塩化ベンザルコニウム液2g、マンニトール10g、プロピレングリコール5g、1-メントール0.1g、クロロブタノール4gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.5)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験3カ月の結果、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)の分解率は40%で、外観は白濁した。

【0015】実施例2

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3.5g、酢酸d-α-トコフェロール1g、ビタミンAパルミテート(170万単位)0.03gを加温溶解する。これにリン酸二水素ナトリウム2.2g、リン酸水素二ナトリウム12g、10%塩化ベンザルコニウム液0.5g、ε-アミノカブロン酸12.5g、塩化ナトリウム1g、塩酸ピリドキシン0.5g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、マンニトール20g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム0.05gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=7.0)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6カ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は約2%で、沈澱を生じず外観は安定であった。

【0016】実施例3

ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-40)5g、ステアリン酸1gを加温溶解する。これにε-アミノカブロン酸40g、塩化カリウム2.5g、10%塩化ベンザルコニウム液0.25g、塩酸ピリドキシン1g、グリチルリチン酸二カリウム0.5g、マレイン酸クロルフェニラミン0.3gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=6.0)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6カ月の結果、ポリオキシエチレン(40)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-40)の分解率は約2%で、沈澱を生じず外観は安定であった。

【0017】比較例2

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)4g、酢酸d-α-トコフェロール1.0gを加温溶解する。これにクエン酸2.6g、クエン酸ナトリウム1.8g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム1g、塩化ベンゼトニウム0.1g、アラントイン1g、マレイン酸クロルフェニラミン0.3g、ε-アミノカブロン酸20g、プロピレングリコール5g、クロロブタノール4gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=4.0)とし、

無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験2ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は約15%であり、外観は白色の沈澱を生じた。

【0018】比較例3

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)2gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム10g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、10%塩化ベンザルコニウム液2g、ε-アミノカブロン酸25g、塩化ナトリウム4g、クロロブタノール3gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.5)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)の分解率は45%であり、外観は白濁した。

【0019】実施例4

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3g、酢酸d-α-トコフェロール0.5g、BHT0.15gを加温溶解する。これにリン酸二水素ナトリウム2.2g、リン酸水素二ナトリウム12g、10%塩化ベンザルコニウム液0.5g、塩化ナトリウム1g、塩酸ピリドキシン0.5g、グリチルリチン酸二カリウム1.25g、マンニトール10g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム0.05g、ε-アミノカブロン酸25gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=7.0)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は2%であり、沈澱を生じず外観は安定であった。

【0020】実施例5

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)3g、酢酸d-α-トコフェロール0.4gを加温溶解する。これにリン酸二水素ナトリウム2.2g、リン酸水素二ナトリウム12g、10%塩化ベンザルコニウム液1g、ε-アミノカブロン酸20g、塩化ナトリウム1g、塩酸ピリドキシン0.5g、グリチルリチン酸二カリウム1g、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム0.05gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=7.0)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)の分解率は5%であり、沈澱を生じず外観は安定であった。

【0021】比較例4

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコール

HCO-60)3g、BHT0.25gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム10g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム1g、塩化ベンゼトニウム0.2g、ε-アミノカブロン酸3g、プロピレングリコール5g、1-メントール0.1g、クロロブタノール4gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.5)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験6ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は9%であり、外観は白濁した。

【0022】比較例5

ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)5g、酢酸d-α-トコフェロール2g、BHA0.25gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム10g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム0.3g、10%塩化ベンザルコニウム液2g、ε-アミノカブロン酸40g、塩化ナトリウム4g、プロピレングリコール3g、クロロブタノール2gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.5)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験1ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)の分解率は4%であつたが、外観は白濁した。

【0023】比較例6

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)2g、BHA0.25gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム10g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、塩化ベンゼトニウム0.2g、ε-アミノカブロン酸2.5g、塩化ナトリウム4g、クロロブタノール3g、マンニトール10g、プロピレングリコール5g、1-メントール0.3gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.5)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加速試験3ヵ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は9%であり、外観は沈澱を生じた。

【0024】実施例6

ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)2g、BHA0.015gを加温溶解する。これにクエン酸1.3g、クエン酸ナトリウム1.8g、アスパラギン酸カリウム10g、グリチルリチン酸二カリウム3g、塩化ベンゼトニウム0.1g、アラントイン1g、マレイン酸クロルフェニラミン0.3g、ε-アミノカブロン酸20g、プロピレングリコール5g、クロロブタノール4gを混合し、精製水で全量を1000ml(pH=5.0)とし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤は、40度Cの加

(5)

特開平5-139955

7

速試験6カ月の結果、ポリオキシエチレン(60)硬化
ヒマシ油(ニッコールHCO-60)の分解率は7%で

8

あり、沈澱を生じず外観は安定であった。